2010 2133

Leucémie lymphoïde chronique

Généralités :

Définition : la leucémie lymphoïde chronique (LLC) , est une hémopathie maligne d'évolution chronique. Caractérisée par une prolifération monoclonale, de lymphocytes morphologiquement matures, appartenant à la lignée B dans 95% des cas. On la classe parmi les syndromes lymphoprolifératifs. Comme toutes les leucémies, son point de départ est médullaire avec colonisation secondaire du sang, et des organes lymphoïdes.

Epidémiologie :

- Fréquence : en Europe la LLC est la plus fréquente des leucémies de l'adulte. Aux états unis, on l'évalue à 10 000 nouveaux cas par an.

- En Algérie, la LLC représente 20% des leucémies de l'adulte. Elle est deux fois moins fréquente que la LMC.

-Age : c'est une maladie du sujet âgé, moyenne d'âge = 60 ans elle est exceptionnelle avant 30 ans, elle n'existe pas chez l'enfant.

- Sexe : elle est trois fois plus fréquente chez l'homme

Étiologie : inconnue. C'est la seule leucémie pour laquelle il n'a jamais été mis en évidence une relation avec l'irradiation.

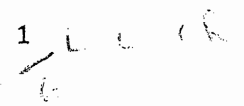
Physiopathologie :

La prolifération lymphocytaire est monoclonale : expression a la surface des lymphocytes d'un seul type de chaines légères d'immunoglobulines K ou λ.

Les lymphocytes de la LLC sont morphologiquement normaux mais leurs fonctions immunitaires sont perturbées :

-atteinte de l'immunité humorale (diminution des sites antigénique des Ig) et hypogammaglobulinémie d'où la fréquence des infections.

-atteinte de l'immunorégulation d'où la fréquence des complications immunologiques (AHAI)



Clinique :

- Circonstances de découverte : soit découverte d'adénopathies par le malade ou le médecin lors d'un examen systématique, ou découverte fortuite d'une hyperleucocytose ou encore une complication infectieuse ou AHAI révélant la maladie.

-examen physique : l'état général est conservé. Les adénopathies, sont le signe majeure. Elles sont superficielles, généralisées, bilatérales et symétriques. Indolores non compressives.

Les autres signes sont inconstants : -SPMG de taille modérée: dans 50 a 70% des cas

-HPMG : plus rare

Plus rarement hypertrophie amygdalienne.

Biologie :

Hémogramme :

- hyperleucocytose aux environ de 50 000 voir 100 000 GB/ mm^3 avec hyperlymphocytose sanguine. C'est un signe constant de la maladie indispensable pour porter le diagnostic.

-le seuil inf. pour évoquer une LLC est 5 000 lymphocytes/ mm^3.

-les PN sont normaux en valeur absolue ou parfois diminués .

- Les autres lignées (GR et PLq) sont souvent normales.

- Une anémie et/ou une thrombopénie sont souvent rencontrées dans les formes avancées de ma maladie.

Au frottis sanguin : prolifération cellulaire monomorphe faite de petits lymphocytes proches du lymphocyte normal. Avec parfois, des cellules altérées et des noyaux nus appelées « ombres de GŬMPRECHT »

-Médullogramme : autrefois indispensable pour le diagnostic.

La moelle est de richesse normale. Hyperlymphocytose sup. a 30% : petits Lymphocytes. Les autres lignées existent mais en pourcentage diminués.

-Biopsie médullaire : inutile au diagnostic. Elle a une valeur pronostic. L'infiltration nodulaire, est de meilleur pronostic que l'infiltration diffuse.

-Examen immunophénotypique des lymphocytes sanguins : actuellement indispensable pour poser le diagnostic de LLC. La cytométrie en flux (CMF) a remplacé le médullogramme.

Il montre l'existence de cellules B (CD19-CD20) monoclonales exprimant un faible taux d'immunoglobulines de membranes et de CD79b coexprimant le CD5 et le CD23 et n'exprimant pas le FMC7.

Le Score de Matutes : Matutes a proposé un score qui prend en compte :

- un faible taux d'Igs
- CD5 +
- CD 23+
- faible expression de CD 79b
- absence de FMC7.

La présence d'au moins 4ou 5 de ces critères affirme le diagnostique de LLC.

Autres examens :

- électrophorèse des protéines(EPP) : montre une diminution des Gammaglobulines inf à 7g/l dans 10 à 60% des cas. Parfois une hyperγglobulinemie monoclonale de type IgM mais inferieure à 5g/l.

- test de Coombs directe (TCD) positif dans 20 % des cas : présence d'auto anticorps anti érythrocytaire et traduit souvent, l'existence d'une anémie hémolytique auto-immune.

- caryotype : montre des anomalies chromosomiques dans 50% des cas : trisomie12, Délétion 13q, délétion 11q, délétion 17p, caryotype complexe.

Evolution Complication :

La LLC, est de toutes les leucémies, celle qui garde la plus longue durée d'évolution.

Actuellement, grâce à la classification de Binet, l'évolution est prévisible. Cette classification, est fondée sur l'examen clinique : adénopathies cervicales, adénopathies axillaires, adénopathies inguinales, SPMG, HPMG. Ainsi que sur le taux d'Hg et le nombres de plaquettes.

* Stade A : -moins de 3 territoires ganglionnaires atteints.

-Hb $\geq$ 10g/dl

-Plq $\geq$ 100 000/mm^3

*Stade B : - 3 territoires ganglionnaire ou plus sont atteints

-Hb $\geq$ 10/dl

-Plq $\geq$100 000 mm^3

*Stade C : - Hb <10g/dl et /ou Plq< 100 000/mm^3 quelque soit le nombre de territoires ganglionnaires atteints.

Les complications : se voient tout au long de l'évolution de la maladie.

1/Complications infectieuses : doivent être recherchées systématiquement. Ce sont les causes les plus fréquentes de morbidité et de mortalité. Elles sont dues au déficit immunitaire et à la neutropénie. Les infections bactériennes pleuro-pulmonaires sont les plus fréquentes. Les infections virales sont aussi fréquentes surtout le zona.

2/ les cytopénies sanguines : anémie et thrombopénie. Elles peuvent avoir plusieurs mécanismes : insuffisance médullaire en rapport avec l'infiltration, Hypersplénisme lorsqu'il existe une SPMG ou origine auto-immune donnant une AHAI, une thrombopénie ou une érythroblastopénie.

3/syndrome de Richter : c'est l'apparition d'un lymphome non-hodgkinien à grandes cellules. Se voit dans 3 à 10% des cas. Se manifeste par : une altération de l'état général, une fièvre, l'augmentation du volume d'une localisation ganglionnaire. Le diagnostic est affirmé par l'histologie d'une biopsie ganglionnaire. L'évolution est rapidement fatale.

4/survenue d'un cancer solide : la fréquence est 3 fois plus élevée chez les patients atteints de LLC. Les plus fréquents sont cancer pulmonaire, colorectaux et cutané.

Diagnostic :

Diagnostic positif : le diagnostic, est le plus souvent facile devant l'existence de poly-adénopathies bilatérales et symétriques avec parfois SPMG et/ou HPMG chez un sujet âgé .

Hyperleucocytose avec hyper lymphocytose >4000/mm^3

Infiltration lymphocytaire de la moelle >30% au medullograme.

L'immumophenotypage des lymphocytes sanguins montre un score de Matutes de4/5 ou 5/5.

Diagnostic différentiel : devant les adénopathies, éliminer une cause infectieuse notamment tuberculeuse .un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien.

Devant une hyper lymphocytose modérée : infections virales (MNI, coqueluche)

Le diagnostic différentiel peut parfois être difficile avec d'autres syndromes lymphoproliferayifs chroniques. Le diagnostic repose alors sur l'aspect cytologique et L'immunophenotypage cellulaire.

Traitement :

Le but du traitement est d'améliorer le confort du patient, de prolonger sa survie, prévenir et traiter les complications.

Traitement symptomatique :

-prévention et traitement des infections par les antibiotiques et les antiviraux

-traitement des cytopénies :

*transfusion de culots globulaires iso-groupe iso-Rhésus

Les risques : - allo immunisation

- réaction frisson-hyperthermie

- transmission de maladies virales

*transfusion de plaquettes : CUP ou CPS

En cas de cytopénies d'origine auto-immune, traitement par des corticoïdes :

Cortancyl cp 1 mg – 5mg ou 20 mg ou Solumedrol amp ing 20mg, 40ou 120 mg

Immunosuppresseurs : - Endoxan - Imurel.

Traitement spécifique :

1/ Chimiothérapie : les différentes drogues utilisées sont :

-Chloraminophene cp 2mg

-cyclophosphamide (Endoxan): cp 50mg Amp inj à 500mg et 1000mg.

-Adriamycine: Amp inj à 10 mg et 50mg.

-oncovin : Amp inj à 1 mg

-Fludarabine : cp à 10mg et Amp inj à 50mg (analogue de la purine) .

-Rituximab : anticorps monoclonale anti CD20.Amp inj à100mg et 500mg.

Les protocoles consistent en soit une mono chimiothérapie : exp Chloraminophéne

Ou une poly chimiothérapie : exp COP –CHOP- FC- RFC

Le choix du protocole thérapeutique dépend de l'âge du sujet, du stade de la maladie et des comorbidités

2/ greffe de MO allo génique : indiquée chez le sujet de moins de 50ans.

Nécessite un donneur HLA compatible

Les risques :-aplasie post-greffe, GVH aigue, GVHchronique, rechute.